

Application No./Date: 1987-279414 [1987/ 11/ 6]
 Public Disclosure No./Date: 1988-183528 *Translate [1988/ 7/28]
 Registration No./Date: 1903009 [1995/ 2/ 8]
 Examined Publication Date (present law): []
 Examined Publication No./Date (old law): 1994- 25059 *Translate [1994/ 4/ 6]
 PCT Application No.:
 PCT Publication No./Date: []
 Preliminary Examination: ()
 Priority Country/Date/No.: (DE) [1986/11/ 8] (1986 3638124)
 Domestic Priority: [] ()
 Date of Request for Examination: [1991/ 3/25]
 Accelerated Examination: ()
 Kind of Application: (0000)
 Critical Date of Publication: [] (A)
 No. of Claims: (1)
 Applicant: A NATTERMANN & CIE GMBH
 Inventor: YOOAHIMU GEERIIRU, NORUBERUTO DEROI
 IPC: A61K 31/395 ,ADU =C07D293/12
 FI: C07D293/12 A61K 31/395 ,ADU A61P 35/00
 F-Term: 4C086AA01,AA02,BC95,MA01,MA04,NA07,NA14,ZB26
 Expanded Classification: 144,141
 Fixed Keyword: R051
 Citation: [19,1993. 7.13,] (, ,)
 Title of Invention: MALIGNANT TUMOR REMEDY

Abstract: Ebselen is contained, and it is become, it is extremely malignant tumor therapeutic agent having tumor inhibitory effect with specific effectiveness. The ebselen which is the well-known compound which can be applied to remedy of rheumatic disease:
 Two 1,2 three (2H) *fueniru benzuisoserenzoru* on is incorporated as spirit.
 10-2000mg are usually preferable per 1st, and dosage of ebselen is 30-300mg, and what it is divided into two or three times, and is administered is desirable for day.
 The compound reacts two *mechirusereno N fuenirubenzuamido* with phosphorous pentachloride, is produced hydrolysis *surukotonyotsute* carelessly.

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-183528

⑮ Int. Cl.⁴
A 61 K 31/395
// C 07 D 293/12

識別記号
ADU

庁内整理番号
7330-4C
7330-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)7月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 悪性腫瘍治療剤

⑯ 特 願 昭62-279414

⑰ 出 願 昭62(1987)11月6日

優先権主張 ⑱1986年11月8日⑲西ドイツ(DE)⑳P 36 38 124.1

㉑ 発 明 者 ヨーアヒム ゲー. リ アメリカ合衆国, テキサス 77401, ベレア, ビバリール

㉒ 発 明 者 ノルベルト デロイ ドイツ連邦共和国, デー5030 ヒュールトーブルバツハ, ルベナウシユトラーセ 18

㉓ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国, デー5000 コログネ 30, ナターマン
ント コンパニー ゲ
ゼルシャフト ミツト
ベシユレンクテル
ハフツング

㉔ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

悪性腫瘍治療剤

2. 特許請求の範囲

1. エブセレン(Ebselen)を含有する悪性腫瘍治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、悪性腫瘍の治療のためのエブセレン(Ebselen)の新規な用途、この活性物質を含む製剤、および癌の治療薬の製造のためのこの化合物の使用に関する。

最近の数十年間に、癌、肉腫、白血病および腫瘍の名のもとに分類されることのある腫瘍の治療のための物質の開発には、甚だしい発展がなされている。多くの化合物が合成され、考えられ得るあらゆる種類の化学物質がそれらの腫瘍抑制特性に関して調査されている。しかしながら、これまで知られている物質はいずれも特に癌に対する活性物質ではあるけれども、細胞に対して幾分かの一般的な毒性を有し、従って細胞の成長を抑制す

る化合物である。癌細胞は、通常、これらの細胞増殖抑制剤によってかなりの程度に損傷されるけれども、癌細胞は正常細胞よりもより大きい成長および増殖速度を有し、従ってより高い蛋白質合成および解糖を示す。しかしながら、これらの薬剤の生体における他の増殖組織に対する有害な副作用には特定されていない作用もあり、従って真の治療薬はまだ存在しない。

今や、エブセレンが極めて特効のある腫瘍抑制作用を有するということが予期せず見出されたのである。

エブセレン(2-フェニル-1, 2-ベンズイソセリナゾール-3(2H)-オン/INN-リスト№51)は、リウマチ症の治療に用いることのできる公知の化合物(DE-PS 3 0 2 7 0 7 3)であり、例えば、R. WeberおよびM. Renson, Bulletin de la Soc. Chim. de France、1976年(7/8)、1124~1126頁の方法により、2-メチルセレン-N-フェニルベンズアミドを五塩化燐と反応させ、次いで加水分解することによって、

製造される。この物質の良好な適合性は、エブセレンが特に無毒性 (LD₅₀ ≧ 4600 mg/kg、経口、ラット) であるから、特に顕著である。

エブセレンの予期しない抗腫瘍効力は、J.G. Liehr 他により開発されたモデル (J.G. Liehr および D.E. Sirdasku, "Estrogen dependent kidney tumours", 11巻、Tissue culture of epithelium cells、Marie Taub編、Plenum, Publ. corp.、1985年、205 ~ 234 頁) において見出された。

4 ~ 6 週令の雄のシリアハムスターを、皮下エストラジオール埋植 (90%エストラジオールおよび10%コレステロール) により処置した。エストロゲンにより処置したハムスターおよび未処置ハムスターを表1に示すように4つの群に分けた。乾燥重量当たり0.15%のエブセレンを添加した (約105 mg/kg) げっ歯類飼料を、エブセレンにより処理された動物に与えた。パルプ状のコンシステンシーを得るためにこの飼料に水を加えた。3カ月後、エストロゲンで処理された動物に、同一重量および同一組成の追加の埋植を行っ

た。196日後、動物を殺し、腎臓および他の器官を取り出した。腎臓を長さ方向に分割した。腎臓および幾つかの他の器官のそれぞれの半分を顕微鏡による組織学的検査のためにホルマリン中に入れた。おおざっぱな調査で見ることのできる顕微鏡的腫瘍を表1に示す。

表 1

処 理 (動物数)	腫瘍を有する動物数 (試験された動物数)
未処理	(5) 0(5)
エストラジオール	(5) 5(5)
エストラジオール +エブセレン	(5) 1(5)
エブセレン	(5) 0(5)

この実験が示すように、エブセレンは腫瘍の治療に極めて特効のある作用を有する。誘発された

(3)

(4)

腫瘍は通常、移植された腫瘍よりも細胞増殖抑制剤に対する感受性がはるかに小さいので、特に腫瘍の発達の一般的なプロセスがヒトにおけるプロセスに極めて類似しているため、これらの結果はヒトに対する成功の可能性を判断するときに有利である。

本発明は、また、エブセレンを活性物質として含む製薬製剤に関する。本発明に係る製薬製剤は、腸内、経口、直腸または非経口投与のためのものであり、製薬活性物質を単独で含むかまたは製薬用途に通常の賦形剤とともに含む。有利には、活性物質の製薬製剤は所望の投与方法に適合された個々の投与形で、例えば、錠剤、糖剤、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳剤または懸濁剤の形にある。この物質の投与量は1日当たり通常10 ~ 2000 mg、好ましくは30 ~ 300 mgであり、1回の投与であってもよく、あるいは数回の投与であってもよく、好ましくは日に2 ~ 3回の投与である。本発明に係る製剤の製造を下記の例によって詳しく説明する。

(5)

例 1

公知の方法により製造された本発明に係る薬剤の製薬形。150 mgの活性物質を含む500 mgの錠剤。

エブセレン	150 mg
ラクトース	250 mg
結晶セルロース	50 mg
カルシウムカルボキシメチルセルロース	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	20 mg

例 2

公知の方法により製造された本発明に係る薬剤の製薬形。100 mgの活性物質を含む300 mgの錠剤。

エブセレン	100 mg
微晶性セルロース	150 mg
Cutina® HR	20 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	30 mg

(6)

例 3

公知の方法により製造された本発明に係る薬剤
の製剤形。50mgの活性物質を含むカプセル。

エプセレン	50mg
ラクトース	100mg
結晶セルロース	45mg
コロイド状二酸化珪素	5mg

特許出願人

アー. ナターマン ウント コンパニー
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル
ハフツング

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗
弁理士 石 田 敬
弁理士 吉 田 雑 夫
弁理士 山 口 昭 之
弁理士 西 山 雅 也

(7)